



УДК: 617.7 – 611.843.2

## АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОККЛЮЗИОННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ СОСУДОВ СЕТЧАТКИ И ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА

**О.А. ДАНИЛЕНКО**  
**А.И. БЕРЕЗНИКОВ**  
**Н.Г. ФИЛИППЕНКО**

*Курский государственный  
медицинский университет*

*e-mail: FilippenkoNG@kursksmu.net*

В исследование включено 60 больных с окклюзией сосудов сетчатки и зрительного нерва. Выявлено доминирующее сопутствующее заболевание – гипертоническая болезнь у 78,3% больных. Нарушения гемостаза обнаружены у всех пациентов, но преобладали больные с умеренно или незначительно выраженной склонностью к гиперкоагуляции (58,3%). В этой группе пациентов прямые антикоагулянты (фраксипарин) вводились ретробульбарно через катетер, что привело к значительному улучшению функций, но не влияло на состояние гемостаза. Больным с выраженной склонностью к гиперкоагуляции (41,7%) фраксипарин вводился подкожно, что привело к менее значительному улучшению функций, но заметно улучшило состояние гемостаза.

Ключевые слова: окклюзия сосудов сетчатки, гемостаз, ретробульбарный катетер, фраксипарин.

Несмотря на достижения офтальмофармакотерапии, лечение окклюзии ретинальных сосудов по-прежнему остаётся одной из наиболее сложных задач современной офтальмологии.

Имея в своём арсенале огромное количество фармакологических препаратов, широко используя хирургические и лазерные методы лечения, тем не менее, мы не всегда можем гарантированно помочь таким больным. Кроме того, в последние годы отмечается значительный рост пациентов с этой патологией не только среди пожилых людей, но и среди лиц трудоспособного возраста, например, распространённость окклюзионных поражений вен сетчатки – 2,14 на 1000 населения старше 40 лет [1, 8]. В 15% случаев окклюзия ретинальных сосудов является причиной инвалидности по зрению. Несомненно, это связано с ростом сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь гипертонической болезни и атеросклероза [2, 9, 11, 12, 13, 14].

Так, гипертоническая болезнь выявляется у 60% больных, перенёвших окклюзию ретинальных вен и у 25% - окклюзию ретинальных артерий [12]. Атеросклеротические изменения сердечно-сосудистой системы являются причиной острой окклюзии центральной артерии сетчатки в 35% случаев [9, 14]. Реже, причиной сосудистых поражений сетчатки является сахарный диабет (6%), ишемическая болезнь сердца, хотя часто эти заболевания развиваются на фоне гипертонической болезни и атеросклероза [11]. Все перечисленные заболевания сопровождаются значительными изменениями гемостаза [7, 12]. На состояние гиперкоагуляции указывает значительное снижение времени свёртывания (1 фаза свёртывания), повышение протромбинового индекса (2 фаза свёртывания), повышение концентрации фибриногена (3 фаза свёртывания). Нередко этому состоянию сопутствует угнетение антикоагулянтной и фибринолитической систем (снижение толерантности плазмы к гепарину, снижение фибринолитической активности).

Исходя из этого, одним из направлений патогенетической терапии при данной патологии, является применение прямых антикоагулянтов [8, 15]. Антитромботическое действие нефракционированного гепарина связано с образованием комплекса с плазменным антитромбином, который вызывает инактивацию тромбина и фактора Ха, причем снижение активности тромбина и фактора Ха происходит в равной степени [4]. Использование препарата требует постоянного контроля свёртывающей системы крови, при отсутствии которого возможно развитие состояния гипер- или гипокоагуляции и, соответственно, ретромбозов или геморрагических осложнений. Кроме того, гепарин характеризуется низкой биодоступностью, низкой эффективностью в ингибировании тромбина, связанного фибрином и, следовательно, в ограничении роста тромба, увеличением потребления антитромбина III, тем самым влияя на метаболизм липидов [2, 4]. Иногда эти обстоятельства вынуждают отказаться от проведения гепаринотерапии [6]. В последние годы в качестве прямых антикоагулянтов широко стали применяться низкомолекулярные гепарины. Имеются многочисленные доказательства их эффективности в кардиологии, неврологии при лечении и профилактике тромбоэмболических осложнений [3, 10], появились положительные отзывы об их использовании в офтальмологии [5, 10]. Низкомоле-



кулярные гепарины молекулярной массой от 3000 до 7000 дальтон так же, как и нефракционированный гепарин, образуют комплекс с плазменным антитромбином, но этот комплекс в большей степени обладает анти-ХА действием, что более эффективно, так как связывание 1 ед. фактора ХА предотвращает образование 50 ед. тромбина (IIА фактор). Это соотношение у низкомолекулярных гепаринов колеблется от 2:1 до 4:1, а у нефракционированного гепарина 1:1 [4]. Преимущество данного класса препаратов проявляется так же в их высокой биодоступности – 90% (у гепарина – 15-20%), длительности действия и возможности 1-2 кратного введения в сутки, низкой связи с белками плазмы и, следовательно, сохранении антикоагулянтной активности даже при введении небольших доз, низкой частоте развития тромбоцитопении и геморрагических осложнений и, что немаловажно, в отсутствии необходимости в тщательном лабораторном контроле безопасности лечения [3, 5, 10]. Наиболее известным и применяемым представителем группы низкомолекулярных гепаринов является фраксипарин (надропарин кальций), полученный из стандартного гепарина методом деполимеризации.

**Цель работы.** Изучение сопутствующей патологии и нарушений гемостаза у больных с окклюзионными поражениями сосудов сетчатки и зрительного нерва, а также клинической эффективности различных способов введения фраксипарина у данной категории больных.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 60 больных с окклюзионными поражениями сосудов сетчатки и зрительного нерва (сосудистая оптическая нейропатия), лечившихся в ОБУЗ «Офтальмологическая больница» г. Курска в 2010 – 2013 годах. Мужчин было 37 (61,7%), женщин – 23 (38,3%). Возраст больных колебался от 39 до 73 лет и составлял в среднем  $58,5 \pm 2$  года ( $p < 0,05$ ). Пациентов с окклюзией центральной артерии сетчатки или её ветвей было 10 (16,7%), с окклюзией центральной вены сетчатки или её ветвей – 22 (36,7%), с сосудистой оптической нейропатией – 28 (46,6%). Средняя длительность заболевания до момента поступления в стационар составила  $6,2 \pm 2,0$  суток ( $p < 0,05$ ). Всем больным до назначения терапии исследовалась коагулограмма крови, повторное исследование проводилось по окончании курса лечения. Основными показателями коагулограммы, на которые прежде всего обращалось внимание, следующие: время свёртывания (норма 5 - 7 минут), протромбиновый индекс (норма 70 - 105%), концентрация фибриногена А (норма 2 - 4 г/л) или В (отрицательный), фибринолитическая активность (норма 11 - 19%), количество тромбоцитов ( $180 - 350 \times 10^9/л$ ). Офтальмологическое обследование включало в себя визометрию, периметрию, офтальмоскопию, контактную биомикроскопию глазного дна.

Все больные получали необходимую комплексную парентеральную и местную терапию (антиагреганты, сосудорасширяющие, мочегонные, кортикостероиды) и фраксипарин. В зависимости от степени нарушения гемостаза фраксипарин вводился или подкожно, два раза в сутки, в рекомендованных дозах в зависимости от массы тела (55 кг – 0,5 мл; 70 кг – 0,6 мл; 80 кг – 0,7 мл; 90 кг – 0,8 мл; 100 кг и более – 0,9 мл) или ретробульбарно через ирригационную систему, имплантированную в ретробульбарное пространство глаза, по 0,3 мл в сутки. В качестве ирригационной системы использовался внутривенный катетер с просветом 0,6 мм. Имплантация катетера осуществлялась по специальной методике, разработанной на кафедре офтальмологии КГМУ, которая заключалась в следующем: после ретробульбарной анестезии 2% раствором лидокаина (или другого анестетика) в ретробульбарное пространство глаза на глубину 3 – 3,5 см вводилась игла Дюфо, через которую проводился проводник, после чего игла удалялась. Далее по проводнику вводили катетер, проводник удаляли, катетер фиксировали к коже височной области лейкопластырем. Система позволяла проводить интенсивную комплексную терапию, когда наряду с фраксипарином в ретробульбарное пространство поражённого глаза вводился необходимый набор лекарственных препаратов (антиагреганты, кортикостероиды, сосудорасширяющие) 4 – 6 раз в сутки. Результаты исследования обрабатывались с использованием стандартных методов вариационной статистики, используемых при сравнении средних величин. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Преобладающим фоновым заболеванием у исследуемой категории больных была гипертоническая болезнь – 47 больных (78,3%), при этом доминировали вторая и третья стадии болезни – 39 (83%); первая стадия встречалась у 8 пациентов (17%). Вторым по частоте сопутствующим заболеванием являлся атеросклероз, отражённый в диагнозе как церебральный атеросклероз или атеросклероз аорты – 22 больных (36,7%). Ишемическая болезнь сердца встречалась у 12 пациентов (20%), сахарный диабет у 5 (8,3%). И лишь у двух больных (3,3%) сопутствующий диагноз отсутствовал. Необходимо отметить, что в большинстве случаев фоновые заболевания встречались у больных в комплексе: гипертонической болезни нередко сопутствовал атеросклероз или ишемическая болезнь сердца, встречались и другие варианты. Изучение коагулограммы крови до начала терапии позволило разделить больных на две группы: имеющих значительную склонность к гиперкоагуляции и значительное угнетение активности фибринолитической и антикоагулянтной систем – 25 больных (41,7%). Среднее время свёртывания крови в этой группе больных составляло  $3,4 \pm 0,2$  минуты ( $p < 0,05$ ),



концентрация фибриногена А –  $5,8 \pm 0,4$  г/л ( $p < 0,05$ ), фибринолитическая активность была снижена до  $8,6 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,05$ ), протромбиновый индекс находился в пределах  $92,3 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ). С целью коррекции нарушений гемостаза, фраксипарин в этой группе больных вводили подкожно. Вторую группу составили 35 больных (58,3%), имеющих умеренную или незначительную склонность к гиперкоагуляции в одной или двух фазах свёртывания, а так же незначительное снижение активности антикоагулянтной и фибринолитической систем. Средние показатели у этих пациентов находились у границы нормы или незначительно превышали её. В этой группе фраксипарин вводили ретробульбарно через ирригационную систему. Продолжительность терапии фраксипарином в обеих группах составляла десять суток.

Сравнительный анализ динамики зрительных функций по окончании курса лечения (таблица) показал, что в группе больных, получавших фраксипарин ретробульбарно, через ирригационную систему, улучшение остроты зрения наблюдалось на 9,7%, а периферического поля зрения на 4,6% больше чем при подкожном введении препарата ( $p < 0,05$ ). При этом не выявлено ни одного случая ухудшения функций.

Таблица

**Динамика зрительных функций после лечения в зависимости от способа введения фраксипарина**

Динамика зрительных функций	Острота зрения				Периферическое поле зрения			
	подкожно n=25		ретробульбарно n=35		подкожно n=25		ретробульбарно n=35	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Улучшение	19	76	30	85,7	21	84	31	88,6
Без перемен	4	16	5	14,3	3	12	4	11,4
Ухудшение	2	8	-	-	1	4	-	-

Примечание:  $p < 0,05$ .

Средние величины остроты зрения и суммарного периферического поля зрения в обеих группах при поступлении были примерно одинаковы, по окончании лечения прирост средней остроты зрения во второй группе (ретробульбарное введение фраксипарина), был больше на  $0,06 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$ ), а суммарного периферического поля зрения на  $27 \pm 5^\circ$  ( $p < 0,01$ ).

Местное применение фраксипарина привело также к сокращению времени рассасывания кровоизлияний на сетчатке, исчезновению отёка и зон ишемии.

После окончания курса лечения (10 – 11 сутки) всем больным было проведено повторное исследование коагулограммы крови. При этом во второй группе больных (ретробульбарное введение) значительных изменений состояния гемостаза мы не выявили. У пациентов же первой группы (подкожное введение) отмечалась заметная тенденция к нормализации показателей свёртывающей системы крови. Так, протромбиновый индекс находился в пределах  $78,7 \pm 0,2\%$  ( $p < 0,05$ ), фибринолитическая активность –  $13,6 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,05$ ), концентрация фибриногена А в среднем составляла  $3,6 \pm 0,2$  г/л ( $p < 0,05$ ), время свёртывания крови –  $5,3 \pm 0,4$  минуты ( $p < 0,05$ ).

Осложнений проводимой терапии у пациентов обеих групп мы не наблюдали. Количество тромбоцитов при подкожном введении фраксипарина не опускалось ниже  $200 \times 10^9/\text{л}$ .

#### Выводы:

1. Фоновые заболевания встречаются практически у всех пациентов с окклюзионными поражениями сосудов сетчатки и зрительного нерва. Доминирует гипертоническая болезнь (78,3%) второй и третьей стадии и атеросклероз (36,7%).

2. Нарушения гемостаза выявлены у всех больных с исследуемой патологией, но преобладали пациенты (58,3%), имеющие незначительные или умеренно выраженные изменения в коагулограмме.

3. Местное (ретробульбарное) введение фраксипарина у данной категории больных привело к более значительному улучшению функций в результате лечения, но практически не влияло на состояние гемостаза.

4. При подкожном введении фраксипарина отмечена заметная тенденция к нормализации показателей свёртывающей системы крови, что диктует необходимость данного способа введения препарата у больных, имеющих значительные нарушения в системе гемостаза.

#### Литература

1. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н. Применение тканевого активатора плазминогена и сулодексиды для лечения тромбозов вен сетчатки // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2002. - №5 - С. 45-49.



2. Баркаган З.С. О мониторинговании антикоагулянтной терапии у больных пожилого и старческого возраста // Клиническая геронтология. - 2000. - № 3-4. - С. 47-52.
3. Баркаган З.С. Ошибки, просчёты и пути совершенствования клинического применения низкомолекулярных гепаринов // Клиническая фармакология и терапия. - 2002. - №11. - С. 78-83.
4. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия - М.: Медицина, 1999. - 240с.
5. Касымова М.С. Результаты лечения острой непроходимости сосудов сетчатки фраксипарином и тиклидом // Вестник офтальмологии. - 1998. - № 4. - С. 21-24.
6. Кацнельсон Л.А. Профилактика и диспансерное лечение сосудистой патологии глаза // Вестник офтальмологии. - 1985. - № 6. - С. 3-8.
7. Кацнельсон Л.А., Марченко И.Н., Никольская В.В. Исследование локальной фибринолитической активности слёзной жидкости у больных артериальной гипертонией // Вестник офтальмологии. - 1994. - № 1. - С. 16-18.
8. Лазаренко В.И., Алексеева Л.Л. Лечение тромбозов вен сетчатки с учётом функционального состояния сосудистой системы глаза // Офтальмологический журнал. - 1996. - № 3. - С. 129-133.
9. Лоскутов И.А. Венозный тромбоз в офтальмологической практике // Рус. мед. журн. - 2000. - № 16. - С. - 1052-1054.
10. Мошетева Л.К., Мизгерова А.П., Яценко О.Ю. Применение фраксипарина в лечении острой непроходимости центральной артерии сетчатки и ишемической нейропатии // Росс. мед. вести. - 2004. - № 3. - С. 50-56.
11. Панченко Е.П. Возможности диагностики нарушений гемостаза и перспективные направления антигеморботической терапии при ишемической болезни сердца // Кардиология. - 1996. - № 5. - С. 4-9.
12. Танковский В.Э. Распространённость тромбозов вен сетчатки у больных гипертонической болезнью // Офтальмологический журнал. - 1997. - № 3. - С. 30-32.
13. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. - М.: Медицина, 2000. - 263 с.
14. Douglas D.I., Schuler J.J., Buchbinder D. et. al. The Association of central retinal artery occlusion and extracranial carotid artery disease // Ann. Surg. - 1988. - Vol.208, N1. - P.85-90.
15. Zmuda K., Neofotistos D., Tsao C.H. Effects of unfractionated heparin and heparinoid on thromboelastographic of blood coagulation // Amer. J. Clin. Pathol. - 2000. - Vol. 113. - P.725-731.

## THE STATE OF HAEMOSTASE AND ANTICOAGULATIVE THERAPY OF OCCLUSIVE DISEASES OF THE VESSELS OF THE RETINA AND THE OPHTHALMIC NERVE

**O.A. DANILENKO  
A.I. BEREZNIKOV  
N.G. FILIPPENKO**

*Kursk State Medical University*

*e-mail: FilippenkoNG@kursksmu.net*

There are 60 patients with the occlusion of vessels of the retina and the ophthalmic nerve were observed in the investigation. 78,3% of the patients suffered from hypertonic disease, which was the dominative disease. All patients suffer from disturbances of hemostasis, but most of all there are patients with moderate or insignificant declension to hyper coagulation (58,3%). Direct anticoagulants (fracsiparin) were introduced retrobulbarically through the catheter in this group of patients what led to the significant improvement of functions, but didn't have any effect on the hemostasis state. Fracsiparin was introduced under skin to the patients with high declension to hypercoagulation (41,7%) what led to less significant improvement of functions, but seriously improved the hemostasis state.

Key words: occlusion of the vessels of the retina, hemostasis, retrobulbaric catheter, fracsiparin.